

Klinisk spektrum av hepatitt B sykdom ved Aker Universitetssykehus i perioden 2000-2003

Henrik N. Vestøl, Trygve B Tjugen

Background: Hepatitis B is a widespread disease. 2 billion people throughout the world have been infected, of which 400 million have developed chronicity (Norway: 12-15 000). Consequently this is a major health problem worldwide and Norway, although being a low-prevalence country, must expect an increase in the number of cases in the future, as a result of an increase in intravenous drug abusers domestically and increased international interaction, in the form of immigration and tourism. Based on these prospects the aim of this paper is to enhance the reader's knowledge on hepatitis B, and describe a population of patients with chronic hepatitis B at a Norwegian University Clinic, demographically, clinically and biochemically.

Materials/methods: The study included all the patients with chronic hepatitis B (ICD-10: B18) at Aker University Clinic in the period 2000-2003, 56 in all. We registered a set of demographic, clinical and biochemical data from the patient's medical notes, in a structural registration form. The liver biopsies were analyzed by an experienced pathologist.

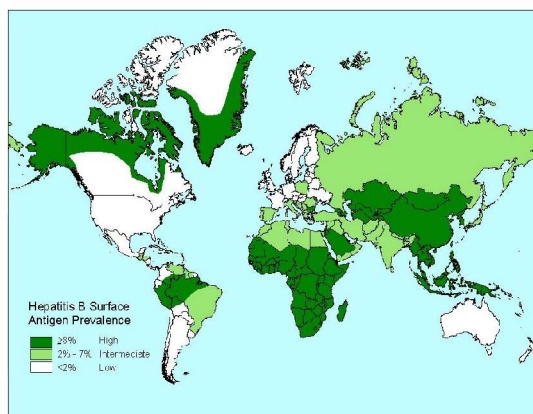
Results: We found that the majority of the patients were men (71,4 %), and non-Norwegian (80,4 %) and 60,1 % had unknown route of transmission. 60,7 % had normal transaminases. 46,4 % were HBeAg-negative. 14,3 % had clinical or biochemical cirrhosis, but none of these were histologically confirmed. 19,6 % received medical treatment, 36,4 % of these had effect.

Conclusion: HBeAg-status seems to some extent to predict ongoing liver damage. The increase in reported cases of HBV-infection in Norway, should prompt an evaluation of the immunization programme.

Hepatitt B forårsakes av hepatitt B-virus (HBV), som er et DNA-virus i familien HepaDNA-virus. Sykdommen ble første gang beskrevet som en blodbåren smittsom hepatitt i 1883, men viruset ble ikke identifisert før i 1966, noe Blumberg fikk Nobelprisen for i 1977. Vaksine har vært tilgjengelig siden 1983¹. Sykdommen kan ha et akutt eller et kronisk forløp. Et kronisk forløp defineres som tilstedeværelse av HBV overflateantigen (surface antigene) (HBsAg) utover seks måneder, og dette ser man i ca 5% av nysmittede voksne, 65 % barn (<5 år) og 90 % neonatale (vertikal smitte)².

Epidemiologi: På verdensbasis har to milliarder nålevende har vært eksponert for HBV³. Det finnes over 400 millioner kronikere. Det er ca. en million HBV-relaterte dødsfall årlig i verden. De hyppigste dødsårsaker er hepatocellulært carsinom (HCC), dekompensert cirrhose og fulminant hepatitt (tall fra WHO)

Hepatitt B er mest utbredt i Sør-øst Asia, Sør-Amerika, Midt-Østen, Øst-Europa og Afrika sør for Sahara¹. Sykdommen er også hyppig blant inuittene i Nord-Amerika og på Grønland og blant aborigene i Australia³ (fig. 1).



Figur 1 Prevalens av HBsAg i verden

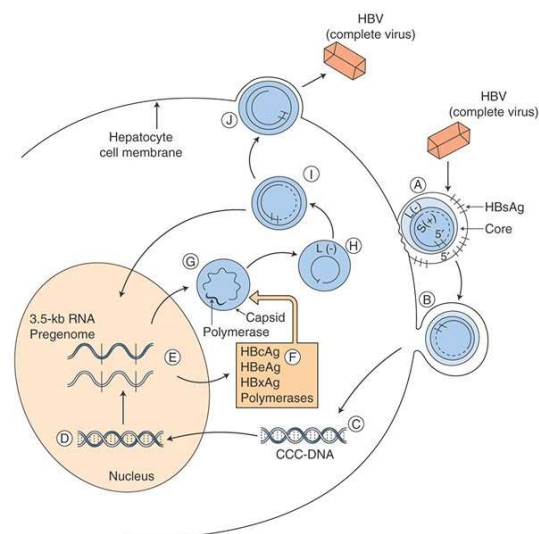
I Norge er det gjort få undersøkelser av HBV utbredelsen, men Helsundersøkelsen i Oslo 2000-2001 viste blant 11000 undersøkte 0,5 % HBsAg-positive⁴. I 2001 ble det til MSIS innrapportert 202 tilfeller av akutt hepatitt B, mens 535 kroniske bærere ble meldt. Det totale nasjonale antall HBV-bærere anslås til 12-15000⁵. Blant de kroniske bærerne i Norge er 81 % av utenlandsk opprinnelse, med flest tilfeller fra Somalia (11 %), Vietnam (11 %), Kosovo (4 %), Tyrkia (3 %), Pakistan (3 %) og Kina (2 %)¹.

HBV finnes i alle kroppsvæsker til et smittet individ. Blod, saliva, sæd, morsmelk osv. er derfor smittekilder. Blod inneholder mer HBV (opptil 10^9 /ml)⁶ enn de andre kroppsvæskene, og er derfor mer smittefarlig. Vanligste smittemåter er: mor-barn (vertikal), sprøytemisbruk, seksuell og blodeksponering⁵.

Virologi^{7,8}: HBV er det eneste hepaDNA-virus som infiserer mennesker. HBV-virionet er 40-42 nm i diameter, og består av en kjerne (core, nucleocapsid) og en omliggende membran (envelope). Kjernen rommer det sirkulære, virale genomet på 3,2 kb, samt en kombinert revers transkriptase/DNA polymerase.

HBV-virionet er unikt ved at det replikerer sitt DNA-genom via et RNA-mellomledd, som videre transkriberes av den medbrakte revers transkriptase til et nytt DNA som pakkes i viruspartikkelen (fig 2). Det siste

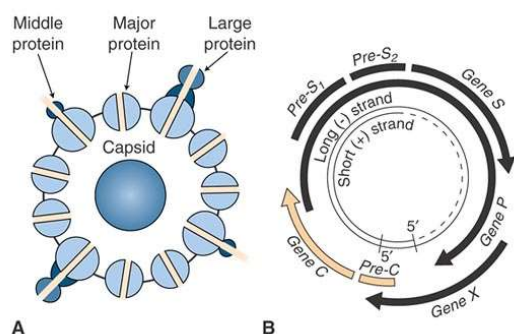
skiller det fra retrovirus, som frakter genomet i form av RNA.



Figur 2. Viruset binder seg til overflatereseptorer og invaderer hepatocytten (A). Viruset taes opp i cellen (B) og det dannes et CCC-DNA (covalently closed, circular dobbeltrådet DNA) (C). HBV-genomet vandrer til cellekjernen og transkriberes til RNA (pregenom) (D). I tillegg dannes m-RNA for de virale, strukturelle proteiner (E). m-RNA transporteres til cytosol og translateres (F). Det nydannede pregenom og viral DNA polymerase pakkes i nye kapsider utenfor cellekjernen (G). Revers transkriptase danner nytt DNA fra pregenomet og viruset forlater vertscellen (H, I og J).

Genomet er delvis enkelttrådet og delvis dobbeltrådet, og inneholder fire gener. Genene er overlappende, og muliggjør syntese av fem proteiner på langt mindre plass enn hva som hadde vært krevd om genene lå serielt, uten felles basepar. Følgende proteiner kodes for: 1) C- genet koder for kapsidprotein, HBcAg (kapsidantigen, core antigene), 2) S-genet koder for overflateprotein, HBsAg 3) P-genet koder for revers transkriptase/DNA-polymerase og 4) X-genet koder for et ikke-strukturelt protein kalt X-protein med regulatorisk funksjon. C-genet (1) har to loci hvor transkripsjonen av mRNA kan initieres, som fører til translasjon av to ulike proteiner: tidligere nevnte HBcAg og en annen variant av proteinet, envelope-protein, HBeAg (envelope antigene). Man er ikke sikker på funksjonen til HBeAg, men proteinet utskilles til

blodbanen og er en markør på aktiv virusreplikasjon (fig 3).



Figur 3 HBV-genomet

Det finnes åtte genotyper av HBV (A-H). Disse er geografisk ulikt distribuert. Mye er ennå uklart om betydningen av genotyper, men forskning har antydnet at infeksjon med ulike genotypene medfører forskjellige sykdomsforløp og behandlingsrespons^{9,10}. (tabell 1)

Geografisk distribusjon

- A - Nord-vest-Europa og Nord-Amerika
- B - Sør-øst-Asia
- C - Fjerne Østen
- D - Middelhavslandene, India og Midt-østen
- F - Sør-Amerika

Spontan HBeAg-serokonversjon

- B tidligere enn C

Aktivitet av leverskade og risiko for utvikling av cirrhose

- C > B

Respons av Interferonbehandling

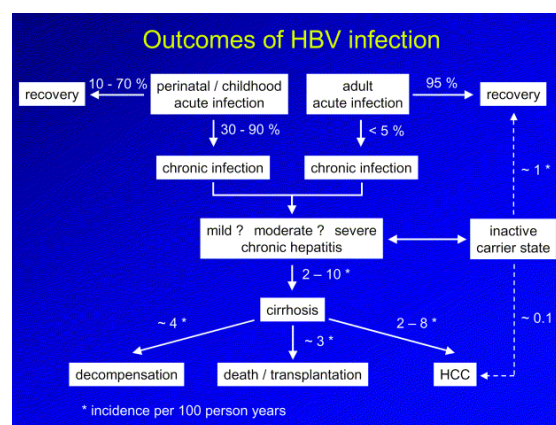
- A bedre enn D
- B bedre enn C

Tabell 1. Geografisk distribusjon av HBV-genotyper.

En klinisk interessant mutasjon er G₁₈₉₆A. Denne sitter i pre-core delen av genomet og forårsaker et prematurt stoppkodon, som blokker produksjonen av HBeAg. G₁₈₉₆A er sterkest assosiert med genotypene B, C, og D, og derfor vanligere i Asia og Sør-Europa, jmf. tabell 1¹¹.

Naturlig forløp: HBV har en inkubasjonsperiode på mellom 4 og 10 uker. En hepatitt B-infeksjon kan ha et akutt eller et kronisk forløp, og i begge tilfeller kan infeksjonen være symptomatisk eller asymptomatisk. Det siste er mest vanlig, spesielt hos barn. Symptomene på primær infeksjon er i første omgang lav feber, kvalme, myalgi,

anorexia og slapphet. Denne pre-ikteriske fasen varer fra noen dager til en uke. Siden kommer den ikteriske fasen med mørk urin (pga. bilirubinuri), gulsot og ofte en forstørret, øm lever. Denne perioden varer i 4-10 uker, og følges i over 90% av tilfellene hos voksne av total konvalesens i løpet av noen måneder. I ca. 1 % av de akutte, symptomatiske tilfellene, utvikles fulminant hepatitt med massiv leverskade. Denne manifesterer seg ved høy feber, abdominale smerter, eventuelt nyresvikt med mulighet for kramper og koma. Tilstanden opptrer innen de 8 første ukene av den akutte sykdommen, og har en mortalitet på 80-90 %¹² (fig 4).



Figur 4 Utfall av HBV-infeksjon

I knappe 10% av eksponerte individer utvikles kronisk hepatitt. Dette skjer, som nevnt, oftere ved vertikal smitte eller smitte i tidlige barneår enn hos de som blir infisert i voksen alder. Tilstedeværelse av HBsAg utover 6 måneder, er en sterk indikator på at sykdommen vil få et kronisk forløp. Kronisk infeksjon kan deles inn i tre faser: 1) immuntolerant, 2) immunaktiv og 3) lav- eller ikke-replikativ fase.

I immuntolerant fase er pasienten positiv for HBsAg og HBeAg. Virusmengden er høy, transaminasene lave eller normale og leverbiopsi viser lite betennelse og ingen fibrose. I denne gruppen ser man flest barn.

Immunaktiv fase kjennetegnes av synkende virusmengde, økte transaminaser og

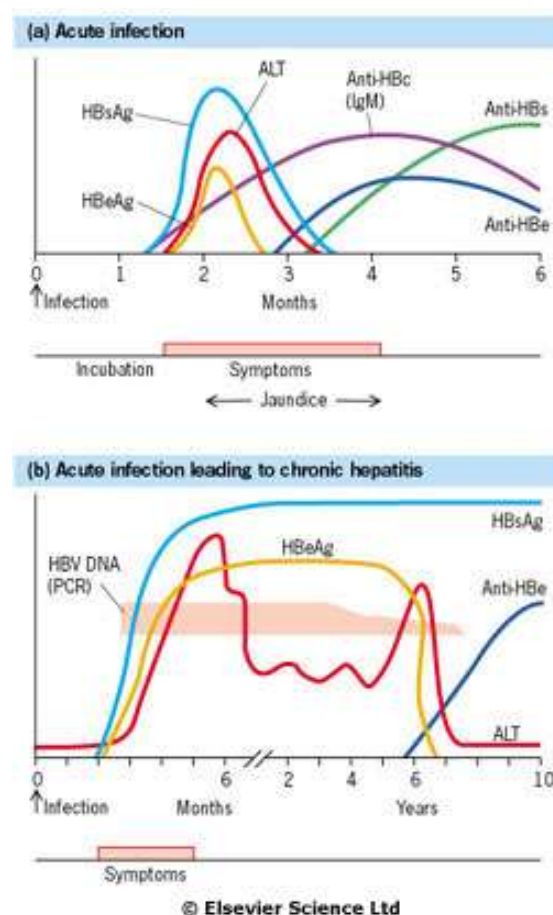
leverbiopsi viser mye betennelse og fibrose. Pasienten kan ha symptomer som kronisk trøtthet, anorexia og generell uvelhetsfølelse. I denne gruppen ser man flest unge voksne. Biokjemisk ser man ofte gjentatte oppbluss av transaminasene, hos noen etterfulgt av serokonversjon fra HBeAg positiv til negativ ("omslagere"). Som en følge av leverinflammasjonen utvikler mange i denne fasen leverfibrose og noen cirrhose. Undersøkelser har vist at pasienter som forblir i den immunaktive fasen har hundre ganger større risiko for å utvikle hepatocellulært carinom enn de som går over i en lav replikative fase⁸.

Som en følge av vellykket immunrespons går de fleste immunaktive etter hvert over i en lav- eller ikke-replikativ fase (kronisk bærertilstand, inactive carrier state). I denne gruppen ser man flest voksne. Pasientene har lav virusmengde, normale transaminaser og leverbiopsi viser lite betennelse og stabil fibrose/cirrhose. HBV-replikasjonen holdes på et lavt nivå og undertrykkes av immunforsvaret. Hos ca 1% leder denne fasen til en komplett resolusjon av infeksjonen hvor man blir HBsAg-negativ og HBeAs-positiv.

Tilstedeværelse av HBeAg brukes som en markør på virusreplikasjon, og korrelerer godt med mengde virus i sirkulasjonen – HBeAg-positive har høyere grad av viremi enn HBeAg-negative (HBeAs-positiv). Blant pasienter i den immunaktive fasen kvitter 5-10% per år seg med HBeAg og blir HBeAs-positiv ("kronisk bærertilstand")¹³. Den tidligere oppfatningen om at pasienten med dette også alltid går over i en tilstand med lav virureplikasjon stemmer ikke. Bruken av PCR-amplifikasjon har vist at mellom 70 og 85% av HBeAs-positiv kronikere har viralt DNA i sin sirkulasjon, ofte under 10^6 viruskopier per milliliter, men også høyere⁸. Selv om HBeAg-negativitet er et godt prognostisk tegn, har altså en del av disse pasientene også betydelig viremi, og kan ha nytte av antiviral behandling. En annen gruppe av pasienter som er HBeAg-

negative er de som er blitt smittet av et virus med en mutasjon i pre-core delen av C-genet (se over). Denne mutasjonen fører til at envelope-proteinet (HBeAg) aldri dannes. De serokonverterte pasientene i lav- eller ikke-replikativ fase, er HBeAs-positiv. Dette favoriserer oppvekst av virus med mutert C-gen, noe som gir pasienter med denne HBV-varianten en HBeAg-negativ kronisk hepatitt med høyere nivå av virusreplikasjon.

Diagnostikk: Biokjemisk er det første man kan påvise ved en akutt HBV-infeksjon HBsAg, tett etterfulgt av kapsidantistoff (HBcAs) (fig 5).



Figur 5 Biokjemisk forløp av HBV-infeksjon

HBV-DNA kan nå titere på 10^9 – 10^{10} virioner per milliliter. En økning av ALAT grunnet henfall av hepatocytter, ser man først etter betydelig viral replikasjon. Dette passer med at det er ikke viruset i seg selv som forårsaker leverskaden, men den

immunologiske responsen, både den cellulære og den humorale. Konsistent med dette finner man at immunkomprimerte pasienter oftere har mild leverskade med lavere transaminaseverdier i det akutte forløpet enn immunkompetente, og i tillegg oftere blir kroniske bærere. I et akutt sykdomsforløp er virusmengden i blodet på tilbakegang innen ALAT øker. Ved remisjon etter akutt infeksjon forsvinner HBsAg og HBeAg fra sirkulasjonen, og man finner nå kun overflateantistoff (HBsAs) og HBcAs, som beskytter pasienten mot re-infeksjon av HBV livet ut.

Med sensitive PCR-metoder har man oppdaget at enkelte samtidig med å ha HBsAs, som tegn på gjennomgått infeksjon, har små mengder HBV-DNA i blodet. Dette har blitt kalt okkult infeksjon. De kliniske konsekvensene av dette er usikre, men forsøk på sjimpanser tyder på at disse pasientene ikke utgjør noen smitterisiko. Man kan allikevel tenke seg at denne okkulte infeksjon medbringer en risiko for residiv hos immunosupprimerte, f.eks AIDS-pasienter og transplanterte.

Behandling^{3,8}: Målet med å behandle kronisk hepatitt B pasienter er å eliminere virus og forhindre utvikling av cirrhose, det vil si bringe pasienter fra immunaktiv til en kronisk bærertilstand(jmf. over). Eliminasjon av virus er sjeldent, men man oppnår gjerne en reduksjon i aktivitet og antagelig bedret prognose. Indikasjon for behandling er stor mengde av sirkulerende virus, målt ved HBV-DNA, eller tilstedeværelse av HBeAg og leverdestruksjon målt ved forhøyet ALAT. Effekt av behandling måles ved reduksjon i sirkulerende virus, normalisering av ALAT, konvertering fra HBeAg-positiv til negativ og HBsAs-negativ til positiv. Av og til forsvinner HBsAg.

Interferon: Interferon virker immunologisk ved å øke presentasjonen av HLA klasse I antigener og gjør derved de infiserte celler (hepatocytter) mer tilgjengelig for

eliminering av immunsystemet. I tillegg har interferon en direkte virusinhiberende effekt ved å inducere enzymer i vertscellen som hemmer translasjonen av viralt mRNA til virale proteiner og dermed stopper reproduksjonen av viruset¹⁴. Normal behandlingstid er 4-6 mnd og rundt 30-40 % av pasientene har effekt av behandlingen¹⁵. Bieffekter av behandlingen er feber, myalgier, neutropeni, trombocytopeni, depresjoner og induksjon av autoimmune sykdommer (eksempelvis thyreoideasykdom, diabetes, psoriasis). Dette kan føre til at behandlingen ikke lar seg gjennomføre. Siden behandlingen er avhengig av kroppens egen immunrespons (se over) og dette fører til destruksjon av infiserte hepatocytter, kan behandlingen være kontraindisert hos pasienter med langtkommen sykdom og stor leverskade, da en ytterligere skade kan føre pasienten inn i en leversvikt.

Lamivudin: Lamivudin er en nukleosidanalogue som selektivt og direkte inhiberer viral revers transkriptase både hos HBV og HIV og dermed blokkerer virusreplikasjonen. Optimal behandlingstid er uavklart, men normal praksis er opptil 2 år. 45 % av pasientene har effekt under behandling¹⁶. Lamivudine har langt færre bivirkninger enn interferon, men blant de som har effekt av behandling har en større andel tilbakefall når behandlingen seponeres. I tillegg er det problemer med resistensutvikling, 15-20% har utviklet resistens mot Lamivudin etter ett år, mens 40-60% har det samme etter to års behandlingstid. Disse pasientene får igjen høy virusmengde og av og til en kraftig økning i transaminasene. Etter manges mening er interferon førstevalg. Lamivudin brukes ved interferonsvikt og hos pasienter med kontraindikasjoner mot interferonbehandling, viktigst blant disse er pasienter med dekompensert levercirrhose.

Adefovir er en nukleotidanalogue nylig lansert som inhiberer den virale

polymerase. Den ble opprinnelig lagd for behandling av HIV. I store doser (30 mg) viser den seg å være nefrotoksisk og derfor ikke egnet for behandling av HIV-pasienter. Medikamentet har imidlertid effekt mot HBV i lavere doser (10 mg). Dette gjelder hos HBeAg-positive pasienter¹⁷ og HBeAg-negative pasienter med høy virusreplikasjon¹⁸. Noe som gjør medikamentet ekstra interessant er at den viser effekt mot Lamivudinresistente stammer av HBV^{19,20}. Per i dag er Adefovir tredjevalg i den medikamentelle behandlingen av HBV-pasienter i Norge, men vil på grunn av økende resistens mot Lamivudin bli hyppigere brukt i tiden som kommer.

Levertransplantasjon kan være siste utvei for noen pasienter. I perioden 1995-2003 ble 4 pasienter i Norge og til sammen 48 pasienter i Norden levertransplantert, med cirrhose som følge av hepatitt B som indikasjonen²¹. Et stort problem har vært residiv av HBV-infeksjonen. Uten inngripen vil 80% av de transplanterte få et slikt residiv⁸. Ulike kombinasjoner av medikamenter i etterkant av transplantasjonen har vært utprøvd, og en kombinasjon av Lamivudin og hepatitt B immunoglobulin har så langt gitt best resultater, med en reinfeksjonsprosent på 10.

*Forebygging*¹: Foruten å begrense antall tilfeller av akutt hepatitt, er det også et mål å begrense antall kronikere, både pga. av risikoen denne gruppen har for å utvikle cirrhose og hepatocellulært carsinom, og deres funksjon som reservoar for viruset i befolkningen. Vi deler inn i pre- og posteksponeringsprofylakse.

Preeksponeringsprofylakse består av vaksinasjon. Verdens Helseorganisasjon (WHO) gikk i 1992 inn for at alle land skulle innlemme hepatitt B-vaksinasjon i sitt nasjonale vaksinasjonsprogram. Dette er i dag tilfelle i de fleste land (blant andre USA, Canada, Frankrike, Tyskland, Russland, Kina og Australia) er HBV-

vaksinasjon en del av det offisielle vaksinasjonsprogrammet. I Norge ble vaksinen tatt i bruk i 1983, men gis ikke rutinemessig. Grupper som har anbefales å ta vaksinen i Norge er:

Gruppe A: Personer med langvarig omgang med kjente kroniske smittebærere.

Gruppe B: Andre særlig smitteutsatte personer, som stoffmisbrukere, prostituerte og menn som har sex med menn.

Gruppe C: Personer med utenlandsk bakgrunn, dvs. personer under 25 år med foreldre født i land utenfor lavendemisk område, og spedbarn med foreldre fra land utenfor lavendemisk område.

Gruppe D: Personer med visse sykdommer eller tilstander som gjør dem mer utsatt for hepatitt B eller dens konsekvenser, eksempelvis pasienter med kronisk nyresvikt eller leversykdom.

Gruppe E: Personer som utsettes for smittefare under utdanning i Norge.

Alle som faller inn under en av de ovenfornevnte gruppene får vaksinasjonen dekket av Folketrygden. Vaksinen produseres ved hjelp av rekombinant genteknologi i gjærceller, gis i tre doser, oftest ved 0, 1 og 6 måneder og gir god beskyttelse i 90-95% av tilfellene.

Posteksponeringsprofylakse er aktuelt ved stikkskader, slimhinneeksponering og seksuell eksponering. Innen 48 timer skal det da gis vanlig vaksine og i tillegg spesifikt immunoglobulin (HBIG). Kan denne fristen ikke overholdes, gis kun vaksine, da HBIG ikke vil ha noen effekt. Vaksinen gis ved 0, 1 og 2 måneder.

Gravide bærere av HBV kan overføre viruset til sitt barn. Følgende er i risikozonen og bør sjekkes for HBsAg/HBcAs i svangerskapet:

- 1) født eller oppvokst i mellom- eller høyendemisk område.
- 2) tidligere eller nåværende sprøytemisbruker.
- 3) har fått blodoverføring i utlandet.
- 4) har hatt seksuell kontakt med sprøytemisbruker eller biseksuell mann.

- 5) har vært utsatt for yrkesmessig eksponering.
- 6) har hatt hepatitt B.

Ved å gi den nyfødte vaksine og HBIG umiddelbart etter fødselen (helst innen 12 timer), reduserer man risikoen for vertikal smitteoverføring fra over 90% til under 5%. Om HBIG gis senere enn 2 uker etter fødselen, har den sannsynligvis liten effekt.

Økt migrasjon, sprøytemisbruk og reising blant den norske befolkningen fører til at langt flere enn tidligere har vært utsatt for HBV smitte. Tross dette har i kun begrenset kunnskap om hepatitt B sykdom i Norge. Målet med denne artikkel er derfor å beskrive det kliniske spektrum av hepatitt B infeksjon og pasientenes bakgrunn i et norsk Universitetssykehus.

Følgende er spørsmål vi vil prøve å belyse:

Hva er kjønns- og aldersfordelingen i populasjonen og hvilke land kommer disse pasientene fra?

Hvilke smitteveier foreligger?

Hvor stor andel har forhøyede transaminaser?

Hvor mange har utviklet cirrhose?

Hvor mange har mottatt behandling?

Materiale/metode:

Pasientpopulasjon: Alle pasienter ved Aker Universitetssykehus HF (AUHF) 2000-2003 som har vært innlagt eller vært til poliklinisk kontroll i perioden 2000-2003, og som var registret med diagnosekoden B18 (ICD-10), ble inkludert i studien. Inklusjonskriteriet var at pasienten har vært positiv for HBsAg over 6 måneder eller at pasienten allerede hadde diagnosekoden B18 (kronisk hepatitt B)

Metode: De medisinske journalene til inkluderte pasienter ble gjennomgått og data ble samlet i et strukturert registreringsskjema. Vi registrerte demografiske, biokjemiske, virologiske, histologiske og kliniske data. Dataene ble registrert fra første konsultasjon på AUHF.

Biokjemi: Verdier for Hemoglobin (Hb), C-Reaktivt Protein (CRP), SenkningsReaksjon (SR), Aspartat AminoTransferase (ASAT), Alanin AminoTransferase (ALAT), Gamma-Guanyl Transferase (γ -GT), Alkalisk Fosfatase(ALP), Internationalized Normalized Ratio (INR) (noen omregnet fra NT), albumin, trombocytter og bilirubin ble målt ved standardteknikker ved sentrallaboratoriet ved AUHF. Som referanseverdier valgte vi de som er angitt i "Blåboka"²²: Normal ALAT-verdi ble definert som ≤ 35 for kvinner og ≤ 50 for menn.

Biokjemiske tegn til cirrhose ble definert som: INR $>1,3$, albumin <40 , trombocytter <150 og bilirubin >25 .

Virologi: Tester på HBsAg, HBeAg, HBsAs, HBcAs, HBeAs, HIVAs, HCVAs ble utført ved mikrobiologisk laboratorium ved Ullevål Universitetssykehus (UUS) med AxSYM ELISA-tester fra Abbot laboratorium. HBV-PCR

Histologi: Leverbiopsier ble vurdert av en erfaren patolog (Lege Liljana Vladkovic) ved AUHF etter Histological Activity Index ad modum Knoddel et al (Knoddels index)²³. Knoddels index skårer etter 4 følgende parametre: Periportal +/- brodannende nekrose (0-10) hvor tilstedeværelse av brodannende nekrose gir høyere skår enn fravær, intralobulær degenerasjon og fokal nekrose (0-4), portal inflammasjon (0-4) og fibrose (0-4) hvor 4 tilsvarende cirrhose. Cirrhose er en diffus prosess karakterisert av fibrose og omdanning av normal leverarkitektur til strukturelt unormale knuter²⁴. Maksimum totalskår blir derfor 22, men man angir gjerne de forskjellige parametrene hver for seg. Knoddels index brukes som et hjelpemiddel for å kunne reproduserbart vurdere histologiske forandringer i leveren hos hepatittpasienter. Knoddels index gjør dataene mer tilgjengelig for statistiske analyser enn den konvensjonelle beskrivelsen av histologi vil gjøre.

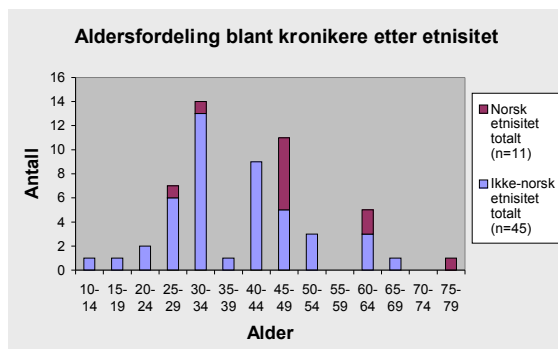
Resultater: I 2000-2003 ble det, ved Aker Universitetssykehus HF, diagnostisert 56 pasienter med kronisk hepatitt B (HBsAg-positive i mer enn 6 mnd).

Tabell 2 Oversikt over pasientpopulasjonen

	Ikke-norske (N=45)	Norske (N=11)	Alle (N=56)
Kjønn			
Kvinner	16 (35,6%)	0	16(28,6%)
Menn	29 (64,4%)	11(100%)	40(71,4%)
Medianalder (år-spredning)	34 (12-61)	48 (28-77)	42(12-77)
Antall med cirrhose*	6	3	9
Medianalder (år) blant cirrhosepas.	49,5	49	49
Antall pasienter som har fått behandling	7	2	9

*Cirrhose defineres som sikre cirrhosetegn (INR>1,3, splenomegali og/eller øsofagusvaricer) eller påvist cirrhose ved biopsi.

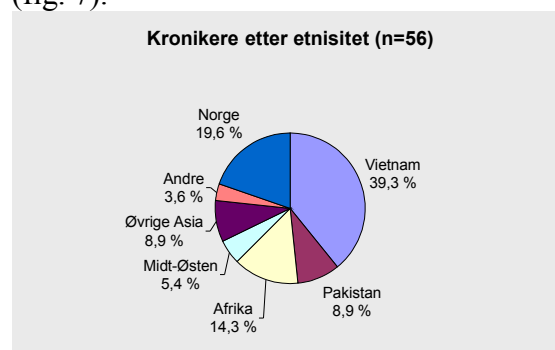
Allder: Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen var 40,3 år målt fra fødselsdato. Tallene for den norske og ikke-norske populasjon var henholdsvis 49,7 og 38,0. Aldersfordelingene i populasjonen som helhet og i de to undergruppene hver for seg er vist i figur 6.



Figur 6

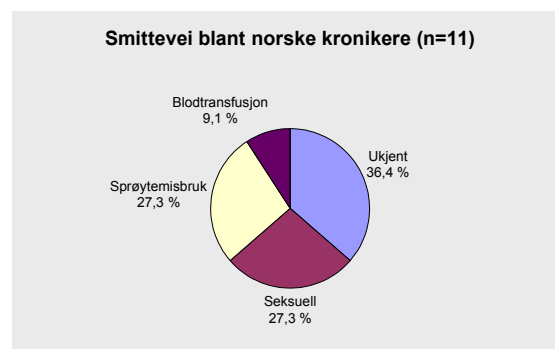
Etnisitet: Den norske delen av populasjonen bestod av 11 (19,6%) pasienter, mens den ikke-norske telte 45 (80,4%). Den ikke-norske populasjonen fordelte seg på følgende land/områder: Vietnam: 22 (39,3%), Pakistan: 5 (8,9%), Afrika: 8 (14,3%) (herunder: Somalia: 2, Ghana: 2, Marokko: 2, Eritrea: 1, Kapp Verde: 1), Midt-Østen: 3 (5,4%) (herunder: Iran: 2, Irak: 1), øvrige Asia: 5 (8,9%)

(herunder: Tyrkia: 1, Tadsjikistan: 1, Kina: 1, Korea: 1, Filippinene: 1), Andre 2 (3,6%) (herunder: Honduras: 1, ukjent: 1) (fig. 7).

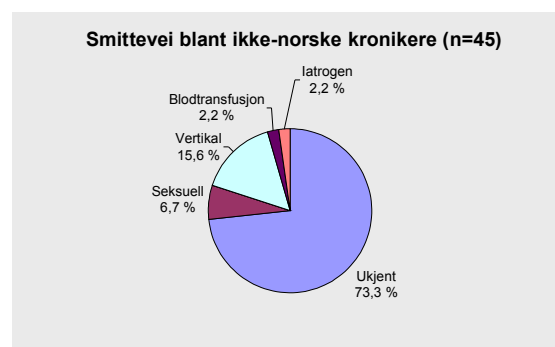


Figur 7

Smittevei: I den norske delen av populasjonen var smittvei sprøytemisbruk for 3 (27,3%), seksuell kontakt for 3 (27,3%), blodtransfusjon for 1 (9,1%) og ukjent for 4 (36,4%) (fig. 8). Ingen i denne gruppen var smittet vertikalt. I den ikke-norske delen av populasjonen var smittvei fra mor til barn (vertikal) for 7 (15,6%), seksuell kontakt for 3 (6,7%), blodtransfusjon for 1 (2,2%), iatrogen for 1 (2,2%) og ukjent for 33 (73,3%) (fig. 9). Ingen i denne gruppen var smittet gjennom sprøytemisbruk.

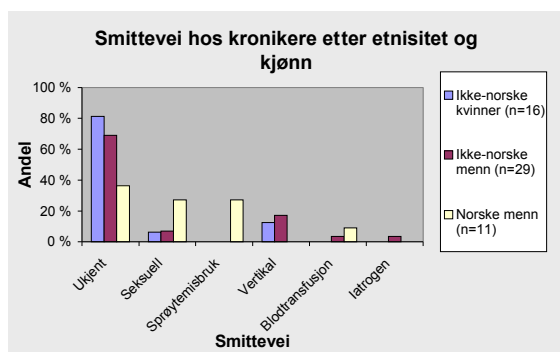


Figur 8



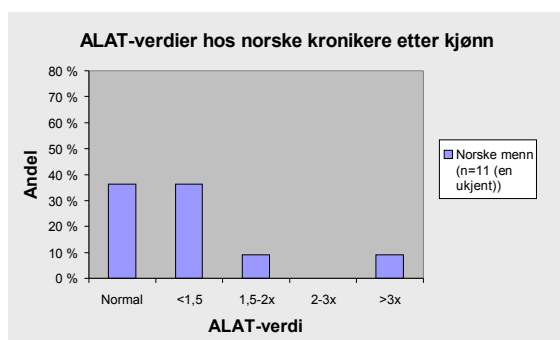
Figur 9

I figur 10 er ikke-norske delen av populasjonen delt i kjønn og sammenliknet med den norske delen av populasjonen.



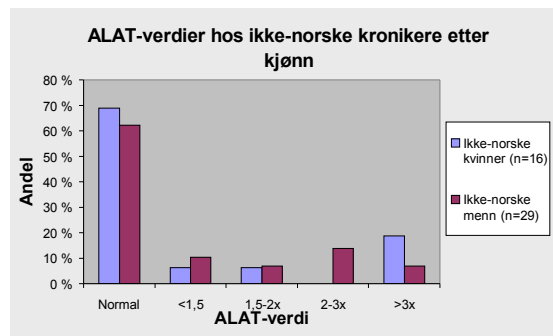
Figur 10

ALAT-verdier: Normal ALAT-verdi ble definert som ≤ 35 U/l for kvinner og ≤ 50 U/l for menn. I den norske delen av populasjonen fantes det ingen kvinner. Blant mennene hadde 4 (36,4%) normal ALAT, 4 (36,4%) hadde mindre enn 1,5 gang forhøyet ALAT, 1 (9,1%) hadde 1,5-2 ganger forhøyet ALAT, 1 (9,1%) hadde over 3 ganger forhøyet ALAT. Hos 1 var det ikke registrert noen ALAT-verdi i journalen. Ingen hadde ALAT-verdier 2-3 ganger forhøyet (fig. 11).



Figur 11

I den ikke-norske delen av populasjonen var det 11 (68,8%) kvinner og 18 (62,1%) menn med normal ALAT (totalt 29 (64,4 %)), 1 (6,3%) kvinne og 3 (10,3%) menn hadde mindre enn 1,5 gang forhøyet ALAT, 1 (6,3%) kvinne og 2 (6,9%) menn hadde 1,5-2 ganger forhøyet ALAT, ingen kvinner og 4 (13,8%) menn hadde 2-3 ganger forhøyet ALAT. 1 (9,1%) kvinne og 2 (6,9%) menn hadde mer enn 3 ganger forhøyet ALAT. (fig. 12).



Figur 12

HBeAg-negativitet: Vi definerte HBeAg-omslagere som HBeAg-negativitet ved første konsultasjon ved AUHF og positivitet ved en eventuell tidligere prøvetakning. Av de 8 som hadde registrert disse to verdier var ingen omslagere. I den norske delen var det 3 (27,3 %) pasienter og i den ikke-norske delen av populasjonen 23 (60,0 %) som var HBeAg-negative og/eller HBeAs-positive ved første konsultasjon ved AUHF.

HBeAg-positivitet: Antall pasienter som var HBeAg-positive, og deres transaminaseverdi ved første konsultasjon, er gjengitt i tabell 3.

Fødeland	Normal ALAT	Opptil 1,5x ALAT	1,5-2x ALAT	2-3x ALA T	>3x ALA T	Antall
HBeAg-positive						
Menn						
Norge			1		1	2
Vietnam	2				2	4
Andre			1	1		2
Kvinner						
Vietnam					2	2
Total	2	0	2	1	5	10
HBeAg-negative						
Menn						
Norge		3				3
Vietnam	4	1		1		6
Andre	6	1	1	1		9
Kvinner						
Vietnam	4	1				5
Andre	3					3
Total	17	6	1	2	0	26

Tabell 3 HBeAg-status relatert til transaminaser

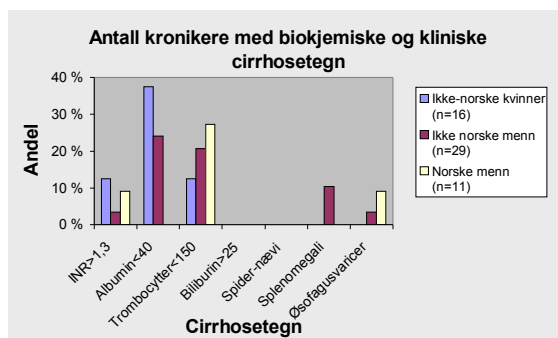
Cirrhosetegn: Vi delte inn i biokjemiske og kliniske cirrhosetegn. Av biokjemiske markører har vi brukt: INR>1,3, albumin<40, trombocytter<150 og bilirubin>25. Som kliniske tegn anvender vi: Spider-nævi, splenomegali og øsofagusvaricer. Totalt var det 6 norske og 13 ikke-norske med biokjemiske eller kliniske tegn til cirrhose (tabell 4).

Cirrhosetegn	Ikke-norske	Norske
Spesifikke*	6	2
Uspesifikke*	7	4
Totalt	13	6

Tabell 4: Spesifikke cirrhosetegn: INR>1,3, splenomegali og øsofagusvaricer. Uspesifikke tegn: Albumin <40, TRC<150, bilirubin >25 og spider nevi

I den norske delen av populasjonen hadde 1 (9,1%) forhøyet INR. 3 (27,3%) hadde trombocytter<150. 1 (9,1%) hadde øsofagusvaricer. Ingen hadde albumin<40, bilirubin>25, spider-nævi eller splenomegali (fig. 9).

I den ikke-norske delen av populasjonen hadde 2 (12,5%) kvinner og 1 (3,4%) mann INR>1,3. 6 (37,5%) kvinner og 7 (24,1%) menn hadde albumin<40. 2 (12,5%) kvinner og 6 (20,7%) menn hadde trombocytter<150. Ingen kvinner og 3 (10,3%) menn hadde splenomegali. Ingen kvinner og 1 (3,4%) mann hadde øsofagusvaricer. Ingen i den ikke-norske delen av populasjonen hadde bilirubin>25 eller spider-nævi (fig. 13).



Figur 13

Histologi: Blant de inkluderte pasientene var det utført 9 biopsier. Hos 1 var funnene ikke forenlig med en HBV-infeksjon. Disse 3 er derfor ikke tatt med i tabell 1. Blant de resterende 8 var det 2 kvinner og 6 menn, 7 ikke-norske og 1 norsk. Vi definerte alvorlig fibrose som grad 3 og 4, og ingen eller mild fibrose som 1 og 2. 4 av pasientene hadde da alvorlig fibrose, og 4 hadde ingen eller mild. I vårt materiale hadde 3 av 4 med histologisk påvist alvorlig fibrose, også kliniske og/eller biokjemiske cirrhosetegn, som definert tidligere. De 4 med ingen eller mild fibrose hadde ingen slike tegn.

KJØNN	FØDE- LAND	ALDER	FIBROSE	KNODELLS INDEKS	INR	SPLENO- MEGALI	ØSOFAGUS- VARICER
K	P	48	3	10	1,7	X	X
K	V	28	1	11	1,3	N	X
M	P	61	3	10	1,0	J	X
M	T	27	1	6	1,0	X	X
M	V	32	0	3	1,0	N	X
M	V	31	0	5	X	X	X
M	V	37	3	10	1,0	N	X
M	NO	45	4	11	1,0	N	X

Tabell 5: Histologiske funn relatert til sikre cirrhosetegn. K - kvinne, M - mann, P - Pakistan, V - Vietnam, T - Tyrkia, NO - Norge, X - ikke registrert funn, J - positivt funn, N - negativt funn, INR- Internationalized Normalized Ratio

Behandling: 9 pasienter i populasjonen fikk antiviral behandling. Av disse var 2 kvinner og 7 menn, 2 norske og 7 ikke-norske. 1 fikk Interferon alfa alene, 5 fikk Lamivudin alene. 2 fikk preparatene i kombinasjon, og 1 fikk dem i serie, først Interferon deretter Lamivudin. 4 pasienter hadde effekt av behandling, definert som normaliserte transaminaser og/eller negativ HBV-DNA ved behandlingsslutt. Av disse 4 fikk 2 Lamivudin (Epivir®) alene og 2 fikk Interferon og Lamivudin i kombinasjon (1 fikk Introna® og Epivir® og 1 fikk Roceron® og Epivir®). 2 av pasientene i materialet hadde ikke avsluttet behandlingen ved registreringstidspunktet, og dataene er derfor ikke konklusive.

KJØNN	FØDE- LAND	ALDER	INTER- FERON	MEDIKAMENT	BEH. TID (MND.)	LAMI- VUDIN	MEDIKAMENT	BEH. TID (MND.)	ALAT(1)	ALAT(2)	HBV- DNA(1)	HBV- DNA(2)	HBeAg- STATUS
K	P	48	J	INTRONA	7	J	EPIVIR	20	148	24	P	N	X
M	P	61				J	ZEFFIX 100mg	26	60	80	P	P	X
M	T	27				J	EPIVIR	15	83	37	P	P	J
M	V	32	J	ROCERON *	6	J	EPIVIR *	25	166	11	P	P	X
M	V	37				J	EPIVIR	20	33	29	P	N	N
M	V	30				J	ZEFFIX 100mg	IKKE AVSL.	193	X	P	X	J
K	V	28	J	PEGASYS	6			X	296	36	P	P	J
M	NO	49				J	EPIVIR	35	269	157	P	P	J
M	NO	45	J	PEGINTRON	IKKE AVSL.	J	X	IKKE AVSL.	162	X	X	X	N

_Tabell 6: Behandling og effekt av behandling. (1): verdi ved beh.start, (2): verdi ved beh.slutt, K - kvinne, M - mann, P – Pakistan, V – Vietnam, T – Tyrkia, NO – Norge, VE – vertikal, I – iatrogen, S – seksuell, X - ikke registrert funn, J - positivt funn, N – negativt funn. *: Fikk medikamentene i serie (først Interferon deretter Lamivudin).

Diskusjon: Vi har en stor overvekt av menn i vår pasientpopulasjon. Overvekten av menn med kronisk hepatitt B som vi fant i vår studie, vil kunne forklares på to vis: enten at menn har en kjønnsavhengig tilbøyelighet til å utvikle kronisitet, eller at fler menn enn kvinner smittes i utgangspunktet. I en oppfølgingsstudie over 20 år i Danmark foretatt av I.E. Gjørup et al, fant man blant 2340 tilfeller av akutt hepatitt B, 1558 menn og 782 kvinner²⁵. Dette kan tyde på at forskjellen har sitt grunnlag i den kjønnsmessige forskjellen i akutte tilfeller, og at andelen som går over i kronisk bærertilstand er lik hos de to kjønnene.

Da vi undersøkte pasientenes fødeland, fant vi at Vietnam bidro klart mest med 22 (39,3 %) av tilfellene, med Norge og Pakistan på de neste plassene. Vietnameserne utgjør 0,9 % (4585) av Oslos befolkning som per 01.01.2004 er 521 886. Disse er altså kraftig overrepresentert i vår pasientpopulasjonen. Noe av forklaringen kan ligge i at vårt pasientutvalg er tatt fra bydeler hvor innvandrerbefolkningen utgjør en større andel enn i Oslo som helhet. Hovedforklaringen er likevel at Vietnam er et høyendemisk område, og at mange i denne befolkningsgruppen har blitt smittet vertikalt i sitt hjemland.

De fleste pasientene i dette materialet hadde ukjent smittevei. En forklaring kan være at mange som utvikler kronisk sykdom har en subklinisk akutt fase hvor sykdommen ikke oppdages. Når så sykdommen oppdages senere ved symptomdebut eller ved tilfeldig undersøkelse, er smitteveien vanskelig å identifisere. En annen faktor som kan spille inn, er det faktum at individer i høyrisikogrupper, ofte utsettes for multiple smitekilder.

I I.E. Gjørup et als undersøkelse fra Danmark, har 33 % (118 av 362) ukjent smittevei. Vår andel er dobbel så stor (66 %). En årsak til dette kan være at studien i Danmark tok for seg akutte tilfeller, og av denne grunn er smittevei lettere identifiserbar. I tillegg er 31 av 41 pasienter med ukjent smittevei i vår studie fra høyendemiske områder, som Vietnam og Pakistan. Det er ikke urimelig å anta at mange av disse har blitt smittet vertikalt. Forenlig med det lave antall kroniske bærere i Norge (12-15 000), er vertikal smitte fraværende blant etnisk norske i vår populasjon. I stedet er sprøytemisbruk og seksuell smitte de viktigste smitteveier²⁵.

Totalt 64,4 % (29/45) av ikke-norske har normale transaminaser. I den norske delen av populasjonen er tilsvarende tall 36,4 % (4/11). Det betyr at en stor del av populasjonen befinner seg i lav- eller ikke-

replikativ fase eller at de ved prøvetaking var i en rolig periode i sin immunaktive fase. Populasjonenes mediane alder (hhv. 34 år og 48 år) stemmer godt overens med aldersprofilen i lav- eller ikke-replikativ fase. Blant de HBeAg-negative og/eller HBeAs-positive har 65,4% (17/26) normale transaminaser og hele 88,5% (23/26) har transaminaser mindre halvannen gang normalverdien. Vi ser at langt de fleste HBeAg-negative har lave eller kun lett forhøyede transaminaser. Disse pasientene har en HBeAg-negativ hepatitt (dvs. mutert virus), eller de har serokonvertert. Av de HBeAg-positive pasientene har 50% (5/10) transaminaser høyere enn 3 ganger normalverdi og kun 20% (2/10) har normale transaminaser. Tendensen i vårt materiale er at HBeAg-status i noen grad predikerer pågående leverskade.

8 av 56 pasienter (14,3 %) hadde spesifikke biokjemiske eller kliniske tegn til cirrhose, definert som $\text{INR} > 1,3$, splenomegali og/eller øsofagusvaricer. Av disse 8 ble det utført biopsier på 2, hvor ingen hadde histologisk påvisbar cirrhose etter Knoddels index. Grunnlaget er for tynt til å trekke noen konklusjoner, men det kan kanskje tyde på at de sikre kliniske og biokjemiske cirrhosetegn ikke har optimal prediktiv verdi. En annen medvirkende faktor er at biopsi er mangelfull som gullstandard. En cirrhotisk lever kan meget vel produsere negative biopsisvar, da man også i en slik lever finner vitalt vev. De resterende 6 som det ble utført biopsier på, hadde ingen sikre cirrhosetegn, men utført i behandlings-øyemed.

Av de 11 i vår studie som fikk behandling, hadde 4 effekt, definert som normalisering av transaminaser og/eller HBV-DNA-negativitet ved behandlingsslutt (end of treatment respons). Ideelt sett bør behandlingseffekt vurderes etter seks måneder (sustained respons eller relapse), men dette er ikke utført. Den ene som fikk Interferon alene hadde ikke effekt. Av de 5 som fikk Lamivudin alene hadde 2 effekt

(40 %), mens 2 av 4 (50 %) som fikk medikamentene i kombinasjon hadde effekt. I studien til Claus Niederau et al gjort på Interferonbehandling av HBV-pasienter, ble det vist at 39 % hadde effekt, definert som HBeAg-clearance, etter 9 måneder¹⁵. Videre har det blitt vist av E. Schiff et al, at 45 % av pasientene behandlet med Lamivudin hadde effekt etter et år, definert som normaliserte ALAT-verdier og HBV-DNA-negativitet. Imidlertid var kun 15 % HBV-DNA-negative etter 16 uker¹⁶. Vårt tallmateriale har altså samme tendens som disse studiene, men er altfor lite til å kunne være konklusivt.

Gjørups undersøkelse fra Danmark viser at det er en nedgang i akutte hepatitt B-tilfeller. Han forklarer dette med et bedret immuniseringsprogram og en minkende bærer-pool²⁵. Vi mangler data på dette i Norge. Interessant nok viser tall fra Statistisk Sentralbyrå (SSB) en motsatt utvikling. Antall meldte tilfeller av akutt hepatitt B var i 1996 96, mens det i 2002 var 719. Dette vil sannsynligvis medføre en økning i antall kroniske bærere.

Tall fra Statens Institutt for Rusmiddelforskning (SIRUS) viser at antall sprøytemisbrukere har økt fra 4-5000 i 1990 til 9-12000 i 1999. Innvandrerbefolkningen fra Asia, Afrika, Sør- og Mellom-Amerika har dessuten økt fra å utgjøre 2 % av befolkningen i 1991 til ca. 4 % i 2003 (tall fra SSB), områder med langt større prevalens av hepatitt B-infeksjon enn i Norge. Øst-Europa er også et høyprevalent område⁵, og med utvidelsen av EU østover, vil dette bli et helseproblem resten av Europa også må forholde seg til. Konsekvensen vil være økt antall tilfeller også her til lands, en økning som kan føre til diagnostiske og behandlingsmessige utfordringer i tiden framover.

Konklusjon: Populasjonen i vår studie telte kun 56 pasienter. Dette er for lite til å kunne trekke konklusjoner, men studien

viser likevel interessante trekk ved en pasientgruppe det verken er mye fokus på eller kunnskap om. Det er gjort få sammenliknbare studier på området i Norge og oppfølgingsstudier med større grupper over lengre tid vil kunne gi verdifull informasjon om denne pasientgruppen.

Det var en klar overvekt av menn i vårt materiale, og pasienter fra asiatiske land var overrepresentert. Smittevei var i de fleste tilfeller ukjent. Tendensen i vårt materiale er at HBeAg-status i noen grad predikerer pågående leverskade.

Økningen av tilfeller akutt HBV-infeksjon i Norge, bør føre til en revisjon av vaksinasjonanbefalinger, og en ny vurdering av om HBV-vaksine bør inngå i det generelle vaksinasjonsprogrammet også i Norge, jamfør WHO's anbefalinger.

Takk til Helge J. Bell, Olav Dalgard og Liljana Vladkovic.

- ¹ Smittevernhandbok for kommunehelsetjenesten 2002-2003, Statens institutt for folkehelse
- ² Anna S. F. Lok, Brian J. McMahon. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41
- ³ Sheila Sherlock, James Dooley. Kapitel 17 Chronic Hepatitis B. *Diseases in the liver and the biliary system* 2001-03
- ⁴ Dalgard, personlig meddelelse
- ⁵ Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS)
- ⁶ Shikata T, Karasawa T, Abe K, et al. Hepatitis B e antigen and infectivity of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1977;136:571-6.
- ⁷ Richard A. Harvey, Pamela A. Champe, William A. Strohl, Harriet Rouse, Bruce D. Fischer. *Microbiology*. 2001. Lippincott's Illustrated Reviews.
- ⁸ Don Ganem, Alfred M. Prince. Hepatitis B virus Infection – Natural history and clinical consequences . *New England journal of medicine* 2004;350:1118-29
- ⁹ Zhang, F. Zoulim, F. Habersetzer, S. Xiong and C. Trepo, Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B. *Journal of Medical Virology*. 1996;48;8.
- ¹⁰ H. Kao, N.H. Wu, P.J. Chen, M.Y. Lai and D.S. Chen, Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *Journal of Hepatology*. 2000;33; 998.
- ¹¹ Hari S. Conjeevaram, Anna S. F. Lok. Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2003;38;90-103.
- ¹² Erwin Kuntz, Hans-Dieter Kuntz. *Hepatology, Principles and Practice*. Kapitel 22. Springer 2002
- ¹³ Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002;4:829-35.
- ¹⁴ H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter. *Pharmacology* – 4th edition. Churchill Livingstone 1999.
- ¹⁵ Claus Niederau, Tobias Heintges, Stefan Lange et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with Interferon Alpha for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 1996;334;1422-1427
- ¹⁶ E. Schiff, S. Karvalcin, I. Grimm et al. A placebo-controlled study of lamivudine and interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology*. 1998;28;388A.
- ¹⁷ Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816
- ¹⁸ Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807
- ¹⁹ Ying C, De Clercq E, Nicholson W, Furman P, Neyts J. Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir and lobucavir. *J Viral Hepat* 2000;7:161-165
- ²⁰ Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129-134
- ²¹ Kristian Bjørø, The Nordic liver transplant registry, annual report 2003.

²² Ludvig N. W. Daae, Gro Siri Birkeland Lillesund, Petter Urdal. Laboratoriemedisinske undersøkelser ved Oslo-sykehusene, Blåboka – 2000.

²³ Robert G. Knoddel, Kamal G Ishak, William C. Black et al. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431

²⁴ WHO expert group, 1978.

²⁵ I. E. Gjørup, E. Smith, L. Borgwardt, P. Skinhøj. Twenty-year survey of the epidemiology of hepatitis B in Denmark: Effect of immigration. *Scandinavian Journal of Infectious Disease*. 2003;35;260-264.